

· 临床指南 ·

妊娠剧吐的诊断及临床处理 专家共识(2015)

中华医学会妇产科学分会产科学组

妊娠早期约 50% 的孕妇会出现恶心呕吐, 25% 仅有恶心而无呕吐, 25% 无症状。这些症状多始于孕 4 周, 孕 9 周时最为严重; 60% 的孕妇孕 12 周后症状自行缓解, 91% 的孕妇孕 20 周后缓解, 约 10% 的孕妇在整个妊娠期持续恶心呕吐^[1-2]。再次妊娠恶心呕吐复发率为 15.2% ~ 81.0%^[1-2]。妊娠剧吐是妊娠呕吐最严重的阶段, 往往因医患对早孕期用药安全性的顾虑而延误就诊或治疗不足导致孕妇严重并发症甚至危及母亲生命, 被迫终止妊娠。因此, 早期识别、正确处理具有重要临床意义。中华医学会妇产科学分会产科学组组织国内有关专家参考国际妊娠剧吐的诊疗指南, 以及止吐药物在妊娠早期应用的最新循证医学证据, 并结合国内临床实践, 制定了“妊娠剧吐的诊断及临床处理专家共识(2015)”, 旨在规范和指导妇产科医师对妊娠剧吐的临床处理, 改善妊娠结局, 减少不必要的医源性终止妊娠。

一、定义

妊娠剧吐指妊娠早期孕妇出现严重持续的恶心、呕吐引起脱水、酮症甚至酸中毒, 需要住院治疗。有恶心呕吐的孕妇中通常只有 0.3% ~ 1.0% 发展为妊娠剧吐, 是否需要住院治疗常作为临床上判断妊娠剧吐的重要依据之一^[2]。

二、诊断

1. 临床表现^[3-4]: (1) 病史: 妊娠剧吐为排除性诊断, 应仔细询问病史, 排除可能引起呕吐的其他疾病, 如胃肠道感染(伴腹泻)、胆囊炎、胆道蛔虫、胰腺炎(伴腹痛, 血浆淀粉酶水平升高达正常值 5~10 倍)、尿路感染(伴排尿困难或腰部疼痛)、病毒性肝炎(肝炎病毒学阳性, 肝酶水平升高达 1 000 U/L 以上)或孕前疾病(如糖尿病引起的呕吐、Addison

病)。应特别询问是否伴有上腹部疼痛及呕血或其他病变(如胃溃疡)引起的症状。(2) 症状: 几乎所有的妊娠剧吐均发生于孕 9 周以前, 这对鉴别诊断尤为重要^[1]。典型表现为孕 6 周左右出现恶心、呕吐并随妊娠进展逐渐加重, 至孕 8 周左右发展为持续性呕吐, 不能进食, 极为严重者出现嗜睡、意识模糊、谵妄甚至昏迷、死亡。

2. 体征: 孕妇体质量下降, 下降幅度甚至超过发病前的 5%, 出现明显消瘦、极度疲乏、口唇干裂、皮肤干燥、眼球凹陷及尿量减少等症状。

3. 辅助检查^[1,4-5]: (1) 尿液检查: 饥饿状态下机体动员脂肪组织供给能量, 使脂肪代谢的中间产物酮体聚积, 尿酮体检测阳性; 同时测定尿量、尿比重, 注意有无蛋白尿及管型尿; 中段尿细菌培养以排除泌尿系统感染。(2) 血常规: 因血液浓缩致血红蛋白水平升高, 可达 150 g/L 以上, 红细胞比容达 45% 以上。(3) 生化指标: 血清钾、钠、氯水平降低, 呈代谢性低氯性碱中毒, 67% 的妊娠剧吐孕妇肝酶水平升高, 但通常不超过正常上限值的 4 倍或 300 U/L; 血清胆红素水平升高, 但不超过 4 mg/dl (1 mg/dl = 17.1 μ mol/L); 血浆淀粉酶和脂肪酶水平升高可达正常值 5 倍; 若肾功能不全则出现尿素氮、肌酐水平升高。(4) 动脉血气分析: 二氧化碳结合力下降至 <22 mmol/L。上述异常指标通常在纠正脱水、恢复进食后迅速恢复正常。(5) 眼底检查: 妊娠剧吐严重者可出现视神经炎及视网膜出血。

三、特殊并发症

1. 甲状腺功能亢进^[1-2]: 60%~70% 的妊娠剧吐孕妇可出现短暂的甲状腺功能亢进(甲亢), 表现为促甲状腺激素(TSH)水平下降或游离 T₄ 水平升高, 原因在于 β -hCG 的 β 亚单位结构与 TSH 化学结构相似, 妊娠后 β -hCG 水平升高, 刺激甲状腺分泌甲状腺激素, 继而反馈性抑制 TSH 水平。常为暂时性, 多数并不严重, 一般无需使用抗甲状腺药物。原发性甲亢患者很少出现呕吐, 而妊娠剧吐孕妇没有甲

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2015.11.001

通信作者: 马润玫, 650032 昆明医科大学第一附属医院产科, Email: marunmeikmmc@163.com; 杨慧霞, 100034 北京大学第一医院妇产科, Email: yanghuixia@bjmu.edu.cn

亢的临床表现(如甲状腺肿大)或甲状腺抗体,应在孕 20 周复查甲状腺功能,甲状腺激素水平通常会恢复正常。

2. Wernicke 脑病^[6]:一般在妊娠剧吐持续 3 周后发病,为严重呕吐引起维生素 B₁严重缺乏所致。约 10%的妊娠剧吐患者并发该病,主要特征为眼肌麻痹、躯干共济失调和遗忘性精神症状。临床表现为眼球震颤、视力障碍、步态和站立姿势受影响,个别可发生木僵或昏迷。患者经治疗后死亡率仍为 10%,未治疗者的死亡率高达 50%。

四、治疗

持续性呕吐并酮症的妊娠剧吐孕妇需要住院治疗,包括静脉补液、补充多种维生素、纠正脱水及电解质紊乱、合理使用止吐药物、防治并发症。

1. 一般处理及心理支持治疗:应尽量避免接触容易诱发呕吐的气味、食品或添加剂。避免早晨空腹,鼓励少量多餐,两餐之间饮水、进食清淡干燥及高蛋白的食物。医务人员和家属应给予患者心理疏导,告知妊娠剧吐经积极治疗 2~3 d 后,病情多迅速好转,仅少数孕妇出院后症状复发,需再次入院治疗。

2. 纠正脱水及电解质紊乱^[4]:(1)每天静脉滴注葡萄糖液、葡萄糖盐水、生理盐水及平衡液共 3 000 ml 左右,其中加入维生素 B₆ 100 mg、维生素 B₁ 100 mg、维生素 C 2~3 g,连续输液至少 3 d(视呕吐缓解程度和进食情况而定),维持每天尿量≥1 000 ml。可按照葡萄糖 4~5 g+胰岛素 1 U+10% KCl 1.0~1.5 g 配成极化液输注补充能量,但应注意先补充维生素 B₁后再输注葡萄糖,以防止发生 Wernicke 脑病^[1]。常规治疗无效不能维持正常体质量者可考虑鼻胃管肠内营养,肠外静脉营养由于其潜在的母亲严重并发症,只能在前述治疗无效时作为最后的支持治疗^[1]。(2)一般补钾 3~4 g/d,严重低钾血症时可补钾至 6~8 g/d。注意观察尿量,原则上每 500 毫升尿量补钾 1 g 较为安全,同时监测血清钾水平和心电图,酌情调整剂量。根据血二氧化碳水平适当补充碳酸氢钠或乳酸钠溶液纠正代谢性酸中毒,常用量为 125~250 ml/次。

3. 止吐治疗:(1)止吐药物的安全性:由于妊娠剧吐发生于妊娠早期,正值胎儿最易致畸的敏感时期,因而止吐药物的安全性备受关注。①维生素 B₆或维生素 B₆-多西拉敏复合制剂:研究证实,早孕期

表 1 妊娠剧吐孕妇常用的止吐药物^[5,19]

药物类别	孕期应用安全性	副反应	备注
维生素 B ₆	整个孕期可安全使用	-	-
维生素 B ₆ +多西拉敏缓释剂	整个孕期可安全使用	-	2013 年通过 FDA 认证,推荐作为一线用药
抗组胺药		镇静	
多西拉敏	整个孕期可安全使用	-	我国目前尚无此药
苯海拉明	孕期使用安全;可能轻微增加腭裂风险;在早产分娩前 2 周使用可能对早产儿有毒性作用	-	-
茶苯海明	在早产分娩前使用可能增加早产儿视网膜病变风险	-	-
酚噻嗪类药物		锥体外系体征、镇静	
异丙嗪	对胚胎可能有轻微的影响,但证据不充分	-	口服,也可直肠内给药,或肌内注射效果更佳;静脉应用可能会造成严重软组织损伤
多巴胺拮抗剂		镇静、抗胆碱能作用	
甲氧氯普胺	整个孕期均可使用,没有证据显示对胚胎、胎儿、新生儿有不良影响	迟发性运动功能障碍	连续用药超过 12 周可能增加迟发性运动功能障碍风险
5-羟色胺 3 型受体拮抗剂		便秘、腹泻、头痛、疲倦	
昂丹司琼	胎儿安全性证据有限,对孕妇有潜在的严重心律失常风险	轻度镇静,头痛	单次剂量不超过 16 mg
糖皮质激素	胎儿唇裂风险	-	常规止吐方案无效时方可考虑应用,并避免孕 10 周前应用

注:-无此项;FDA:美国食品与药品监督管理局

妊娠剧吐应用安全、有效,于2013年通过美国食品与药品监督管理局(FDA)认证,推荐作为一线用药^[7],但我国尚无多西拉敏。②甲氧氯普胺(其他名称:胃复安):多中心前瞻性研究显示,早孕期应用甲氧氯普胺并未增加胎儿畸形、自然流产的发生风险,新生儿出生体质量与正常对照组相比没有显著差异^[8]。另1项大样本量研究显示,早孕期应用甲氧氯普胺并未增加新生儿出生缺陷、低出生体质量、早产、围产儿死亡的发生风险^[9]。

最近1项评价孕期应用甲氧氯普胺安全性特大样本量(120余万例)的研究进一步证实,该药并未增加出生缺陷(包括神经管畸形、大血管转位、室间隔缺损、房间隔缺损、法洛四联症、主动脉缩窄、唇裂、腭裂、肛门闭锁或狭窄、肢体短小)以及早产、死产的风险^[10]。③昂丹司琼(其他名称:恩丹西酮):为5-羟色胺3型受体拮抗剂,迄今最大样本量(60余万例)的单胎妊娠、早孕期孕妇应用昂丹司琼的安全性研究显示,该药未增加自然流产、胎死宫内、新生儿出生缺陷、早产、新生儿低出生体质量及小于胎龄儿的发生风险^[11],但也有报道与胎儿唇裂有关^[12]。最近美国妇产科医师协会(ACOG)认为尽管缺乏足够证据证实昂丹司琼对胎儿的安全性,但其绝对风险是很低的,应权衡利弊使用^[1]。另一方面,昂丹司琼有增加患者心脏QT间期延长引发尖端扭转型室性心动过速的潜在风险,故FDA建议单次使用

剂量不应超过16 mg,有QT间期延长、心功能衰竭、低钾血症、低镁血症个人及家族史的患者在使用昂丹司琼时,应监测电解质及心电图^[12-13]。同时,另1项随机对照双盲研究证实,静脉滴注甲氧氯普胺与昂丹司琼的止吐效果近似,但后者的副反应如嗜睡、口干、尿酮症发生率低于甲氧氯普胺,而甲氧氯普胺以其对胎儿较安全、止吐效果良好且价廉的优势成为妊娠剧吐孕妇的另一选择^[14]。④异丙嗪:1项随机对照双盲研究结果显示,异丙嗪的止吐疗效与甲氧氯普胺基本相似,但甲氧氯普胺的副反应发生率却低于异丙嗪^[15]。

此外,有文献还报道,孕早期应用异丙嗪止吐虽然未增加出生缺陷率发生率,但在妊娠晚期持续使用可致新生儿发生戒断效应和锥体外系反应^[4]。⑤糖皮质激素:研究报道,甲基强的松龙可缓解妊娠剧吐的症状,但鉴于早孕期应用与胎儿唇裂相关^[16-18],ACOG建议应避免在孕10周前作为一线用药,且仅作为顽固性妊娠剧吐患者的最后止吐方案^[1]。

(2)妊娠剧吐的常用止吐药物:见表1。

4. 终止妊娠指征:(1)体温持续高于38℃;(2)卧床休息时心率>120次/min;(3)持续黄疸或蛋白尿;(4)出现多发性神经炎及神经性体征;(5)有颅内或眼底出血经治疗不好转者;(6)出现Wernicke脑病。

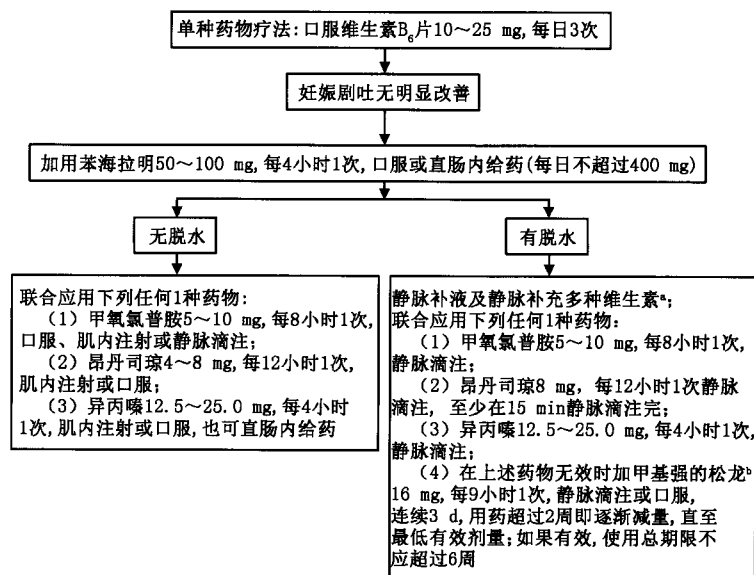
五、妊娠剧吐的用药流程

妊娠剧吐的用药流程^[20]见图1。

六、预后和预防

一些研究认为,妊娠剧吐孕妇的子代低出生体质量的风险并未增加,且围产儿结局与无妊娠剧吐者相比也无显著差异^[21]。而最近1项大样本量研究报道,早孕期发生妊娠剧吐的孕妇发生子痫前期的风险轻微升高,在孕中期(12~21周)因妊娠剧吐入院者,孕37周前发生子痫前期的风险上升2倍,胎盘早剥风险增高3倍,小于胎龄儿风险增高39%,提示在妊娠中期仍然持续剧吐可能与胎盘功能异常有关^[22]。但就大多数妊娠剧吐患者而言,临床经过多为良性,经过积极正确的治疗,病情会很快得以改善并随着妊娠进展而自然消退,总体母儿预后良好。

妊娠剧吐的治疗始于预防,研究发现,受孕时服用复合维生素可能减少因呕吐需要的医疗处理,因此,推荐孕前3个月服用复合维生素方案,可能降低妊娠剧吐的发



注:(1)应用该流程时必须排除其他原因引起的呕吐;(2)在任何步骤,如果有指征都应考虑肠内营养;*建议任何需要水化和呕吐超过3周的患者每日补充维生素B₆ 100 mg,连续2~3 d,其次,补充多种维生素;在孕10周前使用糖皮质激素可能会增加胎儿唇裂风险

图1 妊娠剧吐的用药流程

生率及其严重程度^[1]。

参与本共识的执笔专家:马润玫(昆明医科大学第一附属医院),杨慧霞(北京大学第一医院)

参与本共识讨论专家:杨慧霞(北京大学第一医院),马润玫(昆明医科大学第一附属医院),贺晶(浙江大学医学院附属妇产科医院),胡娅莉(南京大学医学院附属鼓楼医院),边旭明(北京协和医院),刘喆(北京大学第一医院),常青(第三军医大学西南医院),邹丽(华中科技大学医学院附属协和医院),刘兴会(四川大学华西第二医院),范玲(首都医科大学附属北京妇产医院),李笑天(复旦大学医学院附属妇产科医院),徐先明(上海交通大学附属第一人民医院),王谢桐(山东大学附属省立医院)

参 考 文 献

- [1] American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG Practice Bulletin: nausea and vomiting of pregnancy[J]. Obstet Gynecol, 2015, 126(3):e12-e24.
- [2] Niebyl JR. Clinical practice. Nausea and vomiting in pregnancy[J]. N Engl J Med, 2010, 363(16):1544-1550.
- [3] Goodwin TM. Hyperemesis gravidarum[J]. Obstet Gynecol Clin North Am, 2008, 35(3):401-417.
- [4] Tamay AG, Kuşçu NK. Hyperemesis gravidarum: Current aspect[J]. J Obstet Gynecol, 2011, 31(8):708-712.
- [5] Bottomley C, Bourne T. Management strategies for hyperemesis[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2009, 23(4):549-564.
- [6] Di Gangi S, Gizzo S, Patrelli TS, et al. Wernicke's encephalopathy complicating hyperemesis gravidarum: from the background to the present[J]. J Maternal Fetal Neonatal Med, 2012, 25(8):1499-1504.
- [7] Slaughter SR, Hearn-Stokes R, van der Vliet T, et al. FDA approval of doxylamine-pyridoxine therapy for use in pregnancy[J]. N Engl J Med, 2014, 307(12):1081-1083.
- [8] Berkovitch M, Elbirt D, Addis A, et al. Fetal effects of metoclopramide therapy for nausea and vomiting of pregnancy[J]. N Engl J Med, 2000, 343(6):445-446.
- [9] Matok I, Gorodischer R, Koren G, et al. The safety of metoclopramide use in the first trimester of pregnancy[J]. N Engl J Med, 2009, 360(24):2528-2535.
- [10] Pasternak B, Svanstrom H, Molgaard-Nielsen D, et al.

Metoclopramide in pregnancy and risk of major congenital malformations and fetal death [J]. JAMA, 2013, 310(15): 1601-1611.

- [11] Pasternak B, Svanstrom H, Hviid A. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes [J]. N Engl J Med, 2013, 368(9):814-823.
- [12] Freedman SB, Uleryk E, Rumanir M, et al. Ondansetron and the risk of cardiac arrhythmias: a systematic review and postmarketing analysis[J]. Ann Emerg Med, 2014, 64(1):19-25.
- [13] U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Updated information on 32 mg intravenous ondansetron (Zofran) dose and pre-mixed ondansetron products [EB/OL]. [2015-05-11]. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm330049.htm>.
- [14] Abas MN, Tan PC, Azmi N, et al. Ondansetron compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum[J]. Obstet Gynecol, 2014, 123(6):1272-1279.
- [15] Tan PC, Khine PP, Vallikkannu N, et al. Promethazine compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum [J]. Obstet Gynecol, 2010, 115(5):975-981.
- [16] Carmichael SL, Shaw GM. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies[J]. Am J Med Genet, 1999, 86(3):242-244.
- [17] Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies[J]. Teratology, 2000, 62(2):385-392.
- [18] Rodriguez-Pinilla E, Martinez-Frias ML. Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: a case-control study[J]. Teratology, 1998, 58(1):2-5.
- [19] Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation[M]. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Wilkins, 2011:388-390, 1238-1240.
- [20] Gordon JD, Rydfors JT, Druzin ML, et al. 妇产科医师行医必读[M]. 马润玫, 译. 北京:人民卫生出版社, 2009: 47.
- [21] Chin RK, Lao TT. Low birth weight and hyperemesis gravidarum [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1988, 28: 179-183.
- [22] Bolin M, Akerud H, Cnattingius S, et al. Hyperemesis gravidarum and risks of placental dysfunction disorders: a population-based cohort study[J]. BJOG, 2013, 120(5): 541-547.

(收稿日期:2015-07-15)

(本文编辑:侯存明)

·读者·作者·编者·

关注中华医学会杂志社妇产科专业微信服务平台“妇产科空间”



请关注中华医学会杂志社妇产科专业微信服务平台:在微信公众号搜索“妇产科空间”或输入“cmagynec”,即可关注。

在这里,可以获得《中华妇产科杂志》、《中华围产医学杂志》等妇产科专

业期刊最新的指南及精选文章;在这里,可以即时订阅《中华妇产科杂志》、《中华围产医学杂志》、“中华医学会杂志社指南手册”及“妇产科精要”;在这里,可以了解中华医学会杂志社及旗下妇产科专业学术期刊的最新动态;在这里,可以获知妇产科专业指南及规范化手术巡讲信息……

请扫一扫二维码,妇产科专业动态即可掌握!